

FACULTAD DE CIENCIAS
GRADO EN BIOLOGÍA
TRABAJO FIN DE GRADO
CURSO ACADÉMICO [2017-2018]

TÍTULO:

**GELSEMINA: PROPIEDADES, ASPECTOS QUÍMICOS Y
BIOQUÍMICOS**

AUTOR:

ALBA SELLÉS EGEA

Resumen

La gelsemina es un alcaloide que se encuentra en tres especies del género *Gelsemium*, *Gelsemium sempervirens*, *Gelsemium elegans* y *Gelsemium rakinii*. Se trata de una molécula que interacciona con el receptor de glicina (GlyR), siendo un agonista, que imita a la glicina, dando lugar a efectos analgésicos y antinociceptivos en el organismo. Pero además también influye en la acetilcolinesterasa (AChE) y en la actividad de la Beta-Secretasa-1 (BACE1), protegiendo a modelos animales de enfermedades como la demencia. Debido a estas propiedades tan atractivas para el desarrollo de fármacos se están estudiando los distintos modos de acción que presenta este alcaloide en los organismos, además de su síntesis química en el laboratorio.

Palabras clave: Gelsemina; Síntesis química; Receptores de glicina; Antinocicepción; Funciones biológicas.

Abstract

Gelsemine is an alkaloid that one finds in three species of the gender *Gelsemium*, *Gelsemium sempervirens*, *Gelsemium elegans* and *Gelsemium rakinii*. It is a molecule that interacts with the glycine receptor (GlyR), its an agonist which mimics glycine giving analgesic and antinociceptive effects. But also influences acetylcholinesterase (AChE) and the activity of Beta-Secretase-1 (BACE1) protecting animal models of diseases such as dementia. Due to these attractive propertis for the development of drugs, the different mode of action that this alkaloid presents in organisms are being studied, as well as its chermical synthesis in the laboratory.

Keywords: Gelsemine; Chemical synthesis; Glycine receptors; Antinociception; Biological functions.

Índice

1. Introducción.....	5
2. Objetivos.....	7
3. Material y métodos	7
4. ¿Quién produce la gelsemina?.....	8
5. Usos tradicionales	10
6. Toxicidad de la gelsemina y usos farmacéuticos	11
7. Alcaloides que genera la gelsemina	13
8. Mecanismos de acción de la gelsemina en el organismo.....	15
8.1 Receptores GABA	19
8.2 Receptores de glicina	20
8.2.1 La glicina.....	21
9. Proceso y modo de acción de la gelsemina en el organismo	22
10. Síntesis química de la gelsemina.....	26
11. Conclusiones	29
Bibliografía	31

1. Introducción

En la naturaleza se pueden encontrar una gran cantidad de componentes activos que pueden emplearse para generar productos farmacéuticos. Un claro ejemplo son las plantas que son capaces de sintetizar una gran cantidad de metabolitos secundarios, estos son esenciales para que las plantas puedan sobrevivir y reproducirse. (Debnath *et al.*, 2018)

Entre los distintos metabolitos secundarios que podemos encontrar, tenemos los alcaloides, fenoles, esteroides, glucósidos, taninos, terpenoides y fitoexinas. Estos compuestos presentan actividades biodinámicas, que son aplicables para tratar enfermedades o mejorar tanto la salud humana como la animal. Sin embargo, cabe destacar que los alcaloides son el grupo de metabolitos secundarios más importante. Algunos de los cuales como la conexina o la quinina aumentan la actividad en la corteza prefrontal, el tálamo y el sistema visual en humanos. Así, determinados alcaloides se emplean para generar una estimulación sináptica que actúa directamente sobre receptores α y β provocando una actividad antipsicótica y antidepresiva. Pero también pueden provocar una actividad antiinflamatoria, el caso de la berberina y la brucina. (Debnath *et al.*, 2018)

Muchos alcaloides son tóxicos, las plantas los emplean principalmente para protegerse de la agresión de otros organismos, se trata de una función ecológica de gran relevancia. Los alcaloides se encuentran principalmente en el reino vegetal y dentro de él destacan las especies de plantas superiores, como las pertenecientes a Ranunculaceae, Leguminosae, Papaveraceae, Menispermaceae y Loganiaceae. (Debnath *et al.*, 2018) *Gelsemium* se trata de un pequeño género que encontramos en la familia Loganiaceae, donde podemos encontrar tres especies conocidas popularmente, *Gelsemium elegans* nativa de China y el sudeste de Asia, *Gelsemium sempervirens* y *Gelsemium rakinii* que ambas son nativas de Norte América. *Gelsemium sempervirens* se ha empleado popularmente en la medicina tradicional para aliviar dolores y reducir la ansiedad. Al igual que *Gelsemium elegans* en Asia, ésta también se empleaba en la medicina tradicional para tratar el dolor y la inflamación (Liu *et al.*, 2013).

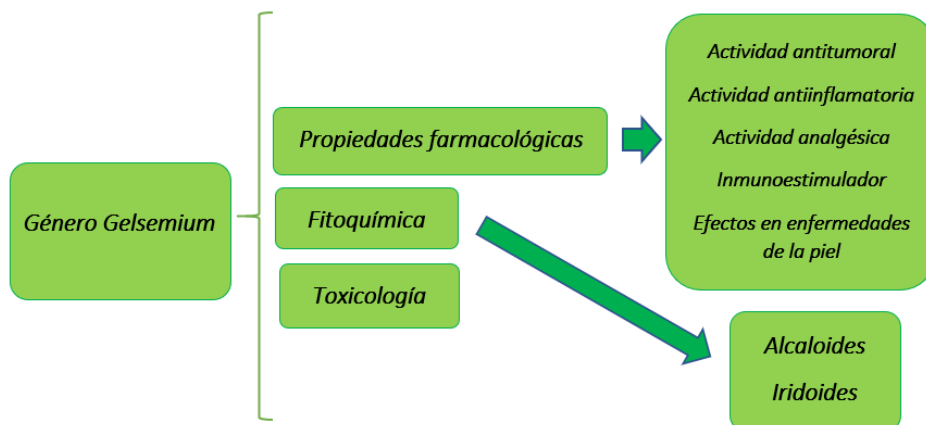
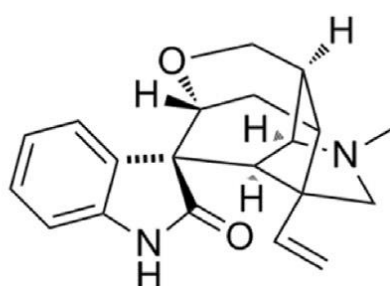


Figura 1: Esquema de las distintas propiedades que posee el género *Gelsemium* (Jin et al., 2014).

Químicamente los alcaloides son un grupo de compuestos que contienen nitrógeno, pudiendo contener uno o más átomos. Los alcaloides típicos son de naturaleza básica y derivan principalmente de fuentes vegetales. (Debnath et al., 2018)

La gelsemina se trata del principal alcaloide que se encuentra en el jazmín amarillo o *Gelsemium*. Distintos estudios han establecido la configuración completa de este alcaloide, pero sus efectos biológicos aún están investigándose (Meyer et al., 2013). Se trata además del único alcaloide que poseen en común *Gelsemium sempervirens* y *Gelsemium elegans*, siendo estas especies además productoras de muchos otros (Liu et al., 2013). Este alcaloide en concreto fue aislado en a partir de *Gelsemium sempervirens* por primera vez en 1876, no obstante, su estructura no fue elucidada hasta 1959 (Xuan et al., 2012).



Gelsemine Type
(Gelsemine)

Figura 2: estructura molecular de la gelsemina (Debnath et al., 2018).

La actividad de este alcaloide se da a través de los receptores de glicina, de modos similar a lo que ocurre con la estricnina otro alcaloide que se encuentra en las semillas de la especie *Strychnos nux vómica*. (Debnath et al., 2018)

La glicina es un transmisor inhibitorio que controla y realentiza la actividad de las neuronas motoras, las células nerviosas que se originan en el tallo cerebral, las cuales se proyectan hacia la médula espinal y controlan el movimiento muscular.

La gelsemina se trata de un agonista de estos receptores, e imita las acciones de la glicina ralentizando el disparo de las neuronas motoras. El receptor que se ve envuelto principalmente es el $\alpha 3$ -glicina. Por lo tanto, ejerce una modificación sobre el control muscular. Pero además también sobre el dolor, del cual se distinguen dos tipos principalmente, el nociceptivo que consiste en un dolor que puede ser químico, mecánico o térmico, y el neuropático, relacionado con los nervios (Zhang *et al.*, 2015).

El papel de la gelsemina y de los extractos de las distintas plantas del género *Gelsemium* como analgésico para dolores como son el de tipo neuropático crónico y su empleo como ansiolítico se encuentra reforzado por estudios recientes como se verá en este trabajo.

2. Objetivos

Este trabajo consiste en ofrecer una visión general de las distintas características que posee el alcaloide en cuestión, la gelsemina, contemplando aspectos como son su síntesis química, el modo de actuación en el organismo además de los organismos que son capaces de producirlo.

3. Material y métodos

Al consistir en un trabajo bibliográfico, ha sido necesario una bibliografía muy amplia y variada sobre el tema que se ha tratado, dada la variedad de aspectos que se pretendían abordar sobre dicha molécula.

Primeramente, se estableció el tema y los objetivos que se querían abarcar, en este caso la molécula gelsemina, de la cual se trató de averiguar distintos factores como son su descubrimiento, los organismos productores, su modo de actuación, la síntesis química y los distintos aspectos clínicos. Para poder realizar las diferentes búsquedas se establecieron distintas palabras clave.

Para realizar la búsqueda bibliográfica se han empleado distintos programas y motores de búsqueda de bibliografía científica como son: Sciencedirect, Google académico, Scopus, etc., que permiten acceder y visualizar además de obtener distintos artículos completos, tanto bibliográficos como de investigaciones.

Tras la búsqueda y la obtención de la bibliografía se realizó una selección de los artículos que podían aportar datos relevantes y significativos para desarrollar el tema. Se leyeron todos

extrayendo la información necesaria y relevante. Tras esto se fue redactando poco a poco el trabajo, con los datos más relevantes, explicados de una forma clara y concisa hasta llegar a los objetivos propuestos.

4. ¿Quién produce la gelsemina?

Encontramos dos especies principales, dentro del género *Gelsemium* que son las que producen el alcaloide de estudio, la Gelsemina. Sin embargo, cabe destacar que dentro del género *Gelsemium* encontramos tres especies productoras de la molécula, *Gelsemium elegans*, *Gelsemium sempervirens* y *Gelsemium rakinii*, que son de tipo enredadera, de hoja perenne y además todas ellas crecen o habitan en zonas con climas cálidos y húmedos. (Jin *et al.*, 2014).

Species	Synonyms	Common/vernacular names	Traditional uses
<i>Gelsemium elegans</i> (Gardn. & Champ.) Benth.	<i>Gelsemium sumatranum</i> (Blume) Boerl. <i>Leptopteris sumatrana</i> Blume <i>Medicia elegans</i> Gardner & Champ.	Humanten, Dachayao, Duanchangcao, Dapaoeye, Yeman, Huangmengcai	Mainly externally used for treating eczema; tinea corporis or tinea pedis; traumatic injury, fracture; Hemorrhoids; Leprosy; boils and pyodermas; pretibial ulcer; myiasis; scrofula.
<i>Gelsemium sempervirens</i> (L.) J.St.-Hil.	<i>Gelsemium sempervirens</i> (L.) Pers. <i>Gelsemium sempervirens</i> (L.) W.T. Aiton <i>Gelsemium nitidum</i> var. <i>inodorum</i> Nutt. <i>Gelsemium nitidum</i> Michx. <i>Gelsemium sempervirens</i> Catesby <i>Lisianthus sempervirens</i> Mill. ex Steud.	Yellow jessamine, Jasmine, Carolina jasmine, Jessamine, Evening trumpet flower, Gelsemium, Woodbine	Treating facial and neuralgias, malarial fever, cancer; root tincture used for fevers, inflammation of the spinal column; diminish blood to the cerebrospinal centers, reducing spasmodic action, roots used as a blood purifier and healing salve
<i>Gelsemium rakinii</i> Small	<i>Gelsemium sempervirens</i> var. <i>inodorum</i> Nutt.	Rankin's Jessamine, Swamp Jessamine, Rankin's trumpetflower	The traditional use is rarely report.

Tabla 1: Usos tradicionales de las distintas especies de *Gelsemium* (Jin *et al.*, 2014).

Se trata de un género de plantas que pertenecen a la familia Loganiaceae donde encontramos cinco especies, sin embargo, únicamente tres son especialmente populares (Zhang *et al.*, 2015). Pero siguiendo la descripción botánica sabemos que *Gelsemium* se clasifica en la división Spermatophyta, la clase Magnolida, subclase Asteridae y el orden de Gentianales. Sin embargo, el género *Gelsemium* ha estado en disputa desde que fue creado, dado que los primeros autores que la clasificaron la incluyeron primero en el género de Apocynaceae. Sin embargo, Bureau en 1856 cambió esto, colocando a *Gelsemium* en la tribu Gelsemiae, familia Loganiaceae. Más tarde fue clasificada por Struwe *et al.* (1994), en su propia familia, siendo esta las Gelsemiaceae. No obstante, aún no se ha reconocido ampliamente. Por lo tanto, actualmente se clasifica ya sea en las familias Loganiaceae o Gelsemiaceae. (Jin *et al.*, 2014).



Figura 3: Plantas del género *Gelsemium* (Zhang, J. et al., 2015).

En primer lugar, tenemos *Gelsemium sempervirens*, siendo la productora principal de la gelsemina y en segundo lugar tenemos a *Gelsemium elegans*, donde gelsemina es el segundo alcaloide más producido por esta planta (Zhang, J. et al., 2015).

Dentro de las especies productoras de la Gelsemina encontramos también a *Gelsemium rakinii* (Zhang y Wang, 2015), que se trata de una especie nativa de Norte América (Zhang y Wang, 2015). *Gelsemium sempervirens*, esta se encuentra principalmente en el sudeste de los Estados Unidos, incluso en el sur de California, México y en gran parte de América Central (Zhang y Wang, 2015). Se trata de una enredadera leñosa que posee sus hojas siempre verdes. Ésta crece y florece bien en suelos ricos y húmedos como son los del estado de Virginia, aunque también se puede encontrar esta especie en montañas pertenecientes a México y Guatemala. Los tallos de esta especie son capaces de crecer hasta los 6 metros de longitud. Además, estos poseen un color marrón rojizo y son delgados pero muy duros. Las hojas son opuestas, enteras y lanceoladas, miden entre 2 y 6 cm de largo y entre 1 y 2 cm de ancho. Las flores se agrupan en racimos axilares de solo unas pocas flores dimórficas con un cáliz de cinco partes. La corola de éstas puede medir entre 2,5 y 3,5 cm de largo y forma un embudo con cinco lóbulos. Con lo que respecta al fruto mide entre 1,5 y 2,5 cm de largo (Jin et al., 2014). *Gelsemium sempervirens* suele emplearse como planta ornamental en Estados Unidos y México (Zhang y Wang, 2015). También es usada en Europa con este mismo fin. Se usa principalmente en estos lugares ya que esta es donde la podemos encontrar en la naturaleza. Además de ser una planta ornamental en muchos lugares se suele usar como remedio homeopático. Tanto ésta como *Gelsemium elegans* se usan en estos lugares para tratar la neuralgia. (Jin et al., 2014).

Con lo que respecta a *Gelsemium elegans* otra de las principales productoras de la gelsemina (figura 4) se trata de una vid siempre de color verde (Xiang et al., 2016) con el tallo suave y entrelazado, conteniendo éste un látex lechoso en su interior. Las hojas que posee esta especie son perennes, opuestas, enteras y con glabras. Sin embargo, la morfología o forma de la hoja es variable y estas pueden ser brillantes, ovaladas, lanceoladas o muy raramente verticiladas. Además, posee estípulas que se reducen en la línea interpetiolar, y las flores de esta especie se

encuentran en clusters de fascículos con 1 -(∞) flores, y el cáliz de estas se compone por sépalos que tienen de 3 a 4 mm de longitud y poseen una forma lanceolada. Por otro lado, tenemos la corola donde los pétalos poseen una longitud de entre 12 y 19 mm, con un color amarillo muy oscuro. Con lo que respecta al androceno de la flor contiene cinco estambres, con una longitud de entre 3,5 y 4 mm, y se encuentran insertados en la base, pasando por el centro del tubo de la corola. Y las anteras de éstas poseen dos lóculos con una base sagitada. Esta especie posee frutos y con una forma oval o elíptica, se encuentran en una vaina que posee una longitud de entre 10 y 15 mm de longitud. Además, esta especie florece durante el periodo de tiempo entre mayo y diciembre (Jin *et al.*, 2014). *Gelsemium elegans* se encuentra en el continente vecino, es decir, esta especie es típica de China (Zhang, J. *et al.*, 2015) y del sudeste asiático (Jin *et al.*, 2014). Así, se encuentra ampliamente distribuida en las regiones subtropicales del sur de China (Xiang *et al.*, 2016) y se caracteriza principalmente por crecer a elevadas alturas (Zhang y Wang, 2015) y por ser una especie con una elevada toxicidad (Jin *et al.*, 2014).



Figura 4: Planta de *Gelsemium elegans* (Jin *et al.*, 2014).

5. Usos tradicionales

Gelsemium elegans se trata de una especie con un elevado impacto en la medicina tradicional china desde tiempos muy antiguos, usándose para tratar distintos tipos de dolencias en estas regiones. Encontramos distintos ejemplos de su uso, como bien puede ser que en Tailandia se emplean las raíces de esta especie para tratar enfermedades de naturaleza venérea y en Japón se emplea principalmente para tratar la dermatitis, mediante la generación de un medicamento externo. También se conoce que en la provincia china de Yunnan se empleaban las raíces aplastadas y tostadas de esta especie para tratar fracturas de huesos, dolores de estómago y enfermedades renales. Sin embargo, en otras zonas del país se empleaba la planta entera en baños medicinales para tratar eczemas, carbunco y hemorragias (Jin *et al.*, 2014). Ciertamente se trata de una especie que ha tenido un gran impacto en la medicina tradicional China (Xu *et*

al., 2012). Además, la encontramos ampliamente distribuida en distintas poblaciones como bien son Laos, Malasia, Vietnam, India, Tailandia, Myanmar, Taiwán, y las provincias chinas de Fuijan, Myanmar, Taiwán, Jiangxi, Hunan, Guangdong, Xianggang, Hainan, Guangxi, Guizhou, Yunnan y Zhejiang (Jin *et al.*, 2014). Dentro de su historia encontramos distintos acontecimientos o fábulas en las que aparece esta especie en concreto. En esta cultura se ha empleado esta especie para distintos tratamientos de enfermedades, antiguamente se empleaba para tratar tumores en la piel tumores malignos abscesos, lepra y psoriasis. Sin embargo, también se trata de un analgésico natural, por lo tanto, es usada para el tratamiento de neuralgias, artritis reumatoide y algunos dolores agudos. (Jin *et al.*, 2014). En el caso de *Gelsemium sempervirens* se ha empleado principalmente para dolores, asma y diferentes dolencias respiratorias, pero además esta especie ha sido empleada en homeopatía (Jin *et al.*, 2014).

Y por último nombrar *Gelsemium rakinii*, que se trata de una especie muy rara que aparece en el sureste de los Estados Unidos y no ha sido tan estudiada como las dos anteriores, abordándose en unos pocos estudios. (Zhang *et al.*, 2015)

6. Toxicidad de la gelsemina y usos farmacéuticos

Todas las partes de las plantas poseen el alcaloide Gelsemina además de la sempervirina y gelseminina. *Gelsemium* ha sido descrita como un remedio para distintos síntomas neurológicos y comportamentales, entre los que se incluyen postración general, somnolencia, cansancio, apatía mental, falta de coordinación muscular y malestar cuando el individuo se expone a situaciones novedosas. Sin embargo, la evidencia de la eficacia clínica de *Gelsemium* y otros remedios homeopáticos en humanos aún son controvertidos (Bellavite *et al.*, 2018). En el caso de *Gelsemium elegans* ha sido empleada en la medicina tradicional china a pesar de su elevada toxicidad (Zhang y Wang, 2015).

Los alcaloides que esta especie posee constituyen las moléculas activas primarias de *Gelsemium elegans*, la solución parenteral de la extracción alcaloidal bruta, promete como analgésico y antiinflamatorio, esto en investigación clínica o *in vivo*, pero ésta además también posee propiedades antitumorales, sin embargo, éstas de modo *in vitro*. Pero este extenso uso clínico de la extracción del alcaloide crudo de *Gelsemium* se ha visto obstaculizado debido a que posee un estrecho índice terapéutico. Este índice con lo que respecta a la extracción alcaloidea cruda de *Gelsemium elegans* en ratones fue el ED₅₀ de 1 mg·Kg⁻¹ y la LD₅₀ fue de 4 mg·Kg⁻¹ (Xu *et al.*, 2012). Diversos estudios han demostrado que los diferentes alcaloides que presenta la especie *Gelsemium elegans*, en especial los que se aislaron de sus hojas, tienen dosis letales que producen que los individuos que las toman padezcan convulsiones y fallo respiratorio. Por lo

tanto, afirmamos que *Gelsemium elegans* es altamente venenosa con respecto a los efectos neurológicos y los efectos depresivos del sistema respiratorio. Esta especie se trata de una vid, y por lo tanto puede ser confundida con varias hierbas medicinales semejantes (Xiang *et al.*, 2016).

El envenenamiento que se presenta por este tipo de plantas provoca en los pacientes náuseas, vómitos, relajación muscular, mareos y mucha dificultad al respirar que puede generar a su vez temblores y una violenta convulsión clónica, además de una disminución de la actividad motora. Lo que generan principalmente es una inhibición del sistema nervioso central, que provoca además una inhibición del centro motor respiratorio y de la médula espinal, causando graves lesiones de elevada consideración (Zhang y Wang, 2015). Por ello, la toxicidad de *Gelsemium* se ha estudiado en diversos experimentos con modelos animales. Los perfiles de toxicidad se producen o bien por la fracción alcaloidal bruta que obtenemos de *G. sempervirens* o por un solo alcaloide. Estas son las principales consecuencias de cuando se suministra una dosis letal al organismo. Sin embargo, los síntomas típicos de la intoxicación causados por estas plantas son el cansancio, mareos, náuseas, visión borrosa, debilidad muscular, parálisis de las extremidades, pupilas dilatadas, dificultada respiratoria y convulsiones. Si la intoxicación es grave causa la muerte, que se da principalmente por asfixia (Zhang y Wang, 2015) debido a que se detiene la respiración debido a las convulsiones y a que se deprime el sistema nervioso central y el centro motor respiratorio (Venard *et al.*, 2008). Por lo tanto, se puede decir que *Gelsemium sempervirens* posee numerosos compuestos que mediante estudios pueden dar lugar a tratamientos para neuropatologías y otros tipos de trastornos provocados por las perturbaciones en el centro de transmisión de la inhibición. (Venard *et al.*, 2008) El empleo de esta especie en concreto ha resultado efectivo en el tratamiento de la ansiedad, el estrés, la fobia ya la depresión, como se avalaba en distintos informes científicos anteriores y su uso tradicional (Palit *et al.*, 2015). Por lo tanto, se puede decir que los distintos tratamientos con *Gelsemium sempervirens* puede ayudar a pacientes a recuperarse de enfermedades como la demencia, quienes a menudo sufren elevados niveles de trastornos psiconeuróticos durante la etapa progresiva de la enfermedad (Palit *et al.*, 2015).

Es sabido que las tres especies de *Gelsemium* son altamente venenosas. Tanto las hojas, los tallos como las raíces, por ello todas estas partes poseen una elevada toxicidad, pudiendo causar la muerte en función de la dosis. Y han sido empleadas para cometer suicidio y homicidios. (Zhang y Wang, 2015).

Se conoce que la gelsemina es el principal alcaloide que posee *Gelsemium sempervirens* (Zhang y Wang, 2015) mientras que es el que ocupa un segundo lugar en la producción de *Gelsemium elegans* (Jin *et al.*, 2014). Se ha demostrado en diferentes estudios que con una sola

inyección intratecal se daba un efecto antinociceptivo, se empleó principalmente para combatir dolores que provienen de una lesión del nervio ciático o incluso del nervio espinal periférico ya que estos suelen generar un gran dolor espontáneo y de una gran molestia. Principalmente se realizaron los estudios en modelos animales, como son las ratas neuropáticas (Zhang y Wang, 2015).

Así pues, se puede afirmar que distintos estudios han demostrado que los extractos y los alcaloides activos de *Gelsemium* tienen una amplia variedad de efectos biológicos, como bien pueden ser la capacidad inmunosupresora y además de los efectos antitumorales. *Gelsemium* también se ha empleado para tratar el asma, úlceras en la piel, histeria, dismenorrea, corea (Baile de San Vito), neumonía y bronquitis. Pero además cabe destacar que *Gelsemium* posee una gran cantidad de efectos beneficiosos en el sistema nervioso central de humanos. Muchos estudios realizados en animales muestran que los alcaloides totales y los alcaloides de forma individual como son la gelsemina, kuomina y la gelsenicina tienen un gran efecto biológico en el sistema nervioso central, tienen efectos analgésicos, ansiolíticos, sedativos, antidepresivos y antiespasmódicos. Además de las distintas propiedades comentadas (Jin *et al.*, 2014), se ha detectado que sobre todo los compuestos monoméricos que se extraen de estas especies son citotóxicos para distintas líneas celulares cancerígenas. Por lo tanto, se ha desarrollado un especial interés para poder obtener y desarrollar nuevos medicamentos antitumorales, gracias a los distintos componentes extraídos de las distintas especies (Jin *et al.*, 2014).

Además, los alcaloides de tipo indol, que generan estas especies, también han causado un elevado interés por parte de las industrias químicas y farmacéutica, debido a la compleja estructura, además de los múltiples efectos biológicos que este tipo de moléculas poseen en el organismo, es decir, los distintos efectos bioquímicos que son capaces de generar las distintas moléculas en el organismo (Zhang y Wang, 2015). Pero actualmente los mecanismos moleculares que aportan las distintas propiedades, no se entienden completamente y se necesita una mayor descripción de la farmacología y del desarrollo de estos compuestos. También se ha estudiado detenidamente las propiedades analgésicas y ansiolíticas de *Gelsemium*, además del efecto que tienen las diferentes moléculas como son las Kuomina, Gelsemina, Gelsevirina en los procesos inflamatorios de distintos modelos (Jin *et al.*, 2014).

7. Alcaloides que genera *Gelsemium spp.*

Diferentes estudios fitoquímicos demuestran que este tipo de plantas son capaces de crear aproximadamente 200 componentes, entre los que se encuentran los alcaloides, idisoides, esteroides y coumarinas. Desde *Gelsemium spp.* se han aislado e identificado 120 alcaloides, que

poseen un núcleo de índol, oxindol o bisindol. Los que más predominan son aquellos que poseen un núcleo indol, dentro de los cuales encontramos la gelsemina. Además de la koumidina, koumicina y la humantenina (Zhang y Wang, 2015).

Si clasificamos estos alcaloides producidos basándonos en las estructuras que poseen se pueden clasificar en 6 tipos distintos como son el tipo gelsemina (gelsemina, gelsevirina), el tipo kuomina (kuomina), el tipo humantenina (humantenina), el tipo yohimbane (sempervirina) y el tipo sarpagina (koumidina). Todos estos son los que mayor actividad poseen en *Gelsemium* (Zhang y Wang, 2015) (Figura 5).

La gelsemina contiene un oxindol y tiene un vínculo adicional entre las posiciones C-6 y C-20 si lo comparamos con la gelsevirina, que se trata de un tipo de alcaloide con un grupo metilo en el átomo de nitrógeno de la molécula.

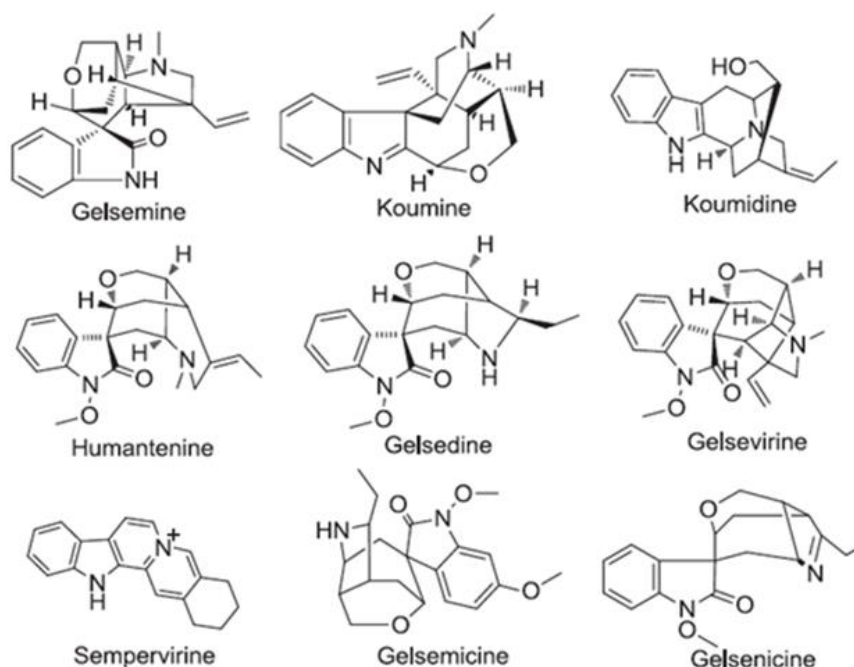


Figura 5: Estructuras químicas de los alcaloides mayoritarios que posee *Gelsemium*. (Zhang y Wang, 2015).

Hemos de decir que la gelsemina es el principal alcaloide que posee *Gelsemium sempervirens* (0,07% del peso total). Además, ésta especie tiene cantidades menores de otro tipo de alcaloides relacionados. Con lo que respecta a *Gelsemium elegans* el alcaloide principal es la kuomina representando un 0,38% del peso de la planta, mientras que la gelsemina se trata del segundo alcaloide más abundante en esta especie siendo aproximadamente un 0,12% en peso (Zhang y Wang, 2015).

Decir que la Gelsemina fue el primer alcaloide que se aisló de *Gelsemium*. Se extrajo de la materia vegetal en 1959 (Jin *et al.*, 2014), y fue en este mismo año cuando se elucidó su

estructura completa mediante espectroscopia RMN y rayos-X (Zhou *et al.*, 2012). Sin embargo, esta fue aislada previamente, por primera vez en 1876 (Zhou *et al.*, 2012). Las investigaciones que se realizaron posteriormente han llevado al aislamiento de 14 tipos de alcaloides de gelsemina (Jin *et al.*, 2014). Desde ese momento se trata de una molécula de especial interés para la comunidad científica realizándose una gran cantidad de estudios con respecto a su síntesis y biosíntesis (Fukuyama y Liu, 1996).

8. Mecanismos de acción de la gelsemina en el organismo

Encontramos en *Gelsemium sempervirens* componentes que poseen principios bioactivos, entre los cuales se encuentra la gelsemina y otros alcaloides producidos por esta especie como son la sempervirina y la gelsemicina, que generalmente lo que provocan en el organismo es un aumento de la acción hipertensiva de la adrenalina (Palit *et al.*, 2015). Se han realizado estudios con distintos extractos de los cuales se han evaluado distintas capacidades, como la antitumoral, la antiinflamatoria, la analgésica, la actividad ansiolítica e inmunosupresora. Además, estos extractos poseen compuestos monoméricos que son altamente citotóxicos con lo que respecta a algunas líneas celulares cancerígenas. Debido a esto ha surgido un gran interés para desarrollar nuevos antitumorales, obtenidos de los extractos de estas especies. Sin embargo, también se están estudiando más propiedades que poseen como son las analgésicas y las ansiolíticas (Jin *et al.*, 2014).

Se han realizado estudios con extractos de *Gelsemium sempervirens* concretamente con la tintura reconstituida, siendo esta una solución alcohólica con componentes extraídos de la propia planta, para observar la relación de esta con la alteración de la memoria, la disfunción del aprendizaje y el estrés oxidativo, esto se ha realizado en modelos de ratones a los cuales se les ha generado una demencia mediante escopolamina. (Palit *et al.*, 2015). La escopolamina (burundanga) se trata de un antagonista de los receptores muscarínicos, esta es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica y es capaz de inducir demencia además de una disfunción cognitiva, lo que principalmente genera deficiencias en el aprendizaje, la adquisición y retención a corto plazo de las tareas de memoria espacial, ya que esta genera un bloqueo de la neurotransmisión colinérgica. (Palit *et al.*, 2015)

Se sabe que *Gelsemium sempervirens* y sus extractos, donde el alcaloide más abundante es la gelsemina, mejora la neurotransmisión de la acetilcolina en el hipocampo inhibiendo a la encima acetilcolinesterasa (AChE) y además disminuyendo la actividad de la Beta-Secretasa-1 (BACE1) y regulando el contenido de glutatión (GSH) para proteger a los ratones con demencia inducida contra el deterioro cognitivo y de la memoria.

La gelsemina, entre otros compuestos, como pueden ser los distintos iridoides que posee la propia planta, podrían ser los responsables de la doble inhibición de la AChE y la BACE1, esta inhibición dual puede tratarse de un mecanismo plausible para que *Gelsemium* sea capaz de proporcionar neuroprotección contra enfermedades como bien puede ser la demencia. (Palit *et al.*, 2015). Por otro lado, también se ha demostrado que la gelsemina posee grupos funcionales similares a los de la estricnina, provocando ésta última en el organismo es un incremento de la síntesis de 3α , 5α -tetrahidroprogesterona (3α , 5α -THP) o alopregnanolona, siendo ésta un neuroesteroide, pudiendo ser responsable de la memoria e incluso de la mejora cognitiva, además de mejorar las redes acetil-colinérgicas (Palit *et al.*, 2015).

La alopregnanolona o $3\alpha,5\alpha$ -THP se encuentra entre los neuroesteroides más estudiados, siendo de gran importancia al tratarse de un neurometabolito esteroideo activo de la progesterona (Zhang y Wang, 2015). Ésta posee propiedades neuroactivas de gran importancia puesto que activa los dos componentes más significativos de la transmisión de la neuroinhibición como son los canales GABAérgicos o receptor ácido- γ -aminobutírico de tipo A y los sistemas glicinérgicos (Venard *et al.*, 2008). Es la encargada de producir un efecto inhibitorio directo sobre la membrana neuronal, ejerciendo este efecto a través de la potenciación del efecto del ácido- γ -aminobutírico o GABA (Contreras y Fabres, 2013; Gago *et al.*, 2016). Es decir, actúa como potente modulador alostérico positivo del receptor ácido- γ -aminobutírico de tipo A o GABA_A (Gago *et al.*, 2016), siendo este un efecto anticonvulsionante (Contreras y Fabres, 2013), debido a que se disminuye la excitabilidad neuronal (Gato *et al.*, 2016). Por lo tanto, se trata de un neuroesteroide que juega un papel fundamental en la modulación de síntomas neurológicos o psicopatológicos como pueden ser la depresión, ansiedad, analgesia y neurodegeneración (Venard *et al.*, 2011) influyendo además sobre el estrés, el sueño y la memoria (Gago *et al.*, 2016). La alopregnanolona es expresada en la sangre, las gónadas y el sistema nervioso central (Zhang y Wang, 2015), siendo en este último sintetizada endógenamente. Además, modula de una manera muy significativa la ansiedad o los mecanismos nociceptivos tanto por la vía paracrina como autocrina. (Venard *et al.*, 2011). La alopregnanolona es un potente activador de la transmisión inhibitoria central y actúa a través de sitios alostéricos localizados en receptores γ -amino-butírico-ácido-tipoA o GABAA o en el receptor de glicina sensible a estricnina (Gly-R) (Venard *et al.*, 2011). Ésta actúa como regulador positivo de los receptores GABAA, es decir, se trata de un modulador alostérico positivo de los receptores GABAA, por esto es capaz de disminuir la excitabilidad neuronal y degenerara diferentes efectos fisiológicos además de farmacológicos, como bien pueden ser, los anticonvulsionantes, analgésicos, anestésicos, ansiolíticos y efectos sobre factores como el estrés, el sueño, la depresión y la memoria. Además, éstos neuroesteroides, se les han atribuido distintos efectos, neurotróficos y regenerativos

sobre el sistema nervioso. Se ha demostrado que la alopregnanolona es capaz de estimular la producción de mielina por parte de las células de Schwann, puesto que activa los genes que codifican para varias de las proteínas de la mielina (Gago *et al.*, 2016). Por lo tanto, las sustancias que son capaces de estimular la formación de la alopregnanolona en redes neuronales tienen una gran importancia ya que de esta manera se pueden desarrollar terapias ansiolíticas y analgésicas de una manera más efectiva (Venard *et al.*, 2011). Por ello, se puede afirmar que se trata de una molécula de interés terapéutico ya que ejerce funciones neuroprotectoras, analgésicas, antidepresivas, anestésicas y ansiolíticas (Venard *et al.*, 2008). Sin embargo, estas sustancias han de funcionar correctamente para desarrollar los fármacos, es decir, han de ser terapéuticamente efectivas. Para ello no han de presentar efectos negativos como son náuseas, vómitos, tolerancia, dependencia o fallo respiratorio, como sucede con algunos tipos de ansiolíticos y analgésicos. (Venard *et al.*, 2011). Gracias a estas propiedades la alopregnanolona se trata del neuroesteroide más estudiado puesto que posee un gran potencial y bioactividad que pueden desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que resuelvan o ayuden a mejorar los tratamientos contra enfermedades como la neurodegeneración, ansiedad, dolores patológicos y la depresión (Venard *et al.*, 2008).

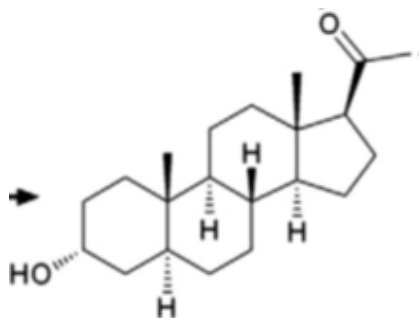


Figura 6: estructura molecular de la alopregnanolona (Zhang y Wang, 2015).

Se encuentran estudios donde *Gelsemium* fue capaz de mejorar la neurotransmisión de la acetilcolina en el hipocampo ya que es una inhibidora de la enzima AChE, lo que provocó una disminución de la actividad de BACE1 y esto provoca una modificación en el contenido de GSH, que como consecuencia provocaba una protección a los ratones de los estudios que poseían demencia, del deterioro cognitivo y de la memoria. En muchos estudios se ha determinado que la AChE hipocámpal, producida en el hipocampo, tiene un papel modulador en el rendimiento cognitivo. Ya que se trata de un componente crítico para los déficits de memoria relacionados con la demencia y el proceso subyacente de los trastornos cognitivos. Por lo tanto, la estrategia de inhibición de la AChE producida por *Gelsemium* es muy atractiva para el tratamiento de la demencia y los trastornos cognitivos asociados (Palit *et al.*, 2015). Se ha llegado a la conclusión

pues, de que existe una correlación entre la inhibición de la AChE *in vivo* e *in vitro*. Por lo tanto, estos datos demuestran que se puede aumentar la actividad colinérgica, además de mejorar las funciones cognitivas y de memoria en una enfermedad tan grave como la demencia (Palit *et al.*, 2015).

Así tras diversos estudios y como conclusión, se ha determinado que, si se reconstituyen en dosis muy bajas los extractos de *Gelsemium sempervirens* que contienen en gran medida la Gelsemina, puede ser que de cara al futuro se pueda introducir como tratamiento terapéutico para la prevención de enfermedades tan importantes como son la demencia y los trastornos neurodegenerativos, relacionados con el aprendizaje y el déficit de memoria. Por supuesto estas afirmaciones se basan en la inhibición dual que se produce, de AChE y de BACE1 y en la regulación del sistema defensivo antioxidante endógeno o GSH (Palit *et al.*, 2015). Por lo tanto, debido a la intervención que se presenta de la AChE en la transmisión colinérgica que se encuentra en enfermedades como bien puede ser la demencia, se podría emplear con éxito en un futuro el extracto de *Gelsemium sempervirens* con su reconstitución pertinente, mediante la realización de una tintura (solución realizada mediante alcohol y extractos de la propia planta).

Se han realizado diferentes tratamientos terapéuticos experimentales con *Gelsemium sempervirens*, y ha llegado a ver que no muestran ningún efecto secundario mutacional con lo que respecta al tratamiento propiamente dicho. Por lo tanto, este dato apoya con más firmeza que *Gelsemium sempervirens* pueda convertirse en un tratamiento para defenderse o evitar la demencia, además de otras enfermedades que se encuentran relacionadas con la neurodegeneración. Pero por supuesto aún son necesarias muchas más investigaciones para identificar los componentes activos específicos que genera esta especie, que son los causantes de la doble inhibición de la AChE y BACE1. (Palit *et al.*, 2015).

Por otro lado, hay distintas evidencias de que las distintas especies de *Gelsemium* y los alcaloides activos que poseen, incluyendo pues la gelsemina, producen analgesia mediante una vía distinta a la que emplean los opioides tradicionales o las drogas o incluso los medicamentos no esteroideos antiinflamatorios. En distintos estudios se sugiere que este tipo de alcaloides generados por estas especies de plantas son capaces de producir antinocicepción debido a que son capaces de activar el receptor espinal de glicina, activando así la vía analgésica de la alopregnanolona. Por lo tanto, este alcaloide afecta a la vía analgésica del receptor de glicina/alopregnanolona en el sistema nervioso central (Zhang y Wang, 2015).

Las neuronas y las células de la glía (células de sostén del sistema nervioso central) son capaces de sintetizar una gran variedad de esteroides de carácter bioactivo, que también son conocidos como neuroesteroides, capaces de regular la actividad del sistema nervioso tanto con mecanismos autocrinos como paracrinos (Venard *et al.*, 2011), regulando así la actividad del

sistema nervioso (Venard *et al.*, 2008), viéndose, por lo tanto, involucrados en la regulación de distintos mecanismos neurobiológicos de gran importancia (Venard *et al.*, 2011). Estos neuroesteroides ejercen sus efectos por dos vías principalmente, siendo estas, mecanismo de acción genómicos y no genómicos. Con lo que respecta a los mecanismos genómicos, este tipo de neuroesteroides lo que fundamentalmente realizan es la transcripción de genes que son sensibles a hormonas. Con lo que respecta a los mecanismos no genómicos estos neuroesteroides son capaces de actuar a través de receptores específicos que encontramos en membrana o incluso por receptores para neurotransmisores en la membrana plasmática (Gago *et al.*, 2016). Principalmente los neuroesteroides actúan a través de la modulación alostérica de los receptores de membrana o de los neurotransmisores, donde encontramos los receptores ácido- γ -aminobutírico de tipo A (GABA_A) y los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) además de los receptores de glicina (Venard *et al.*, 2008).

8.1 Receptores GABA

Como se ha comentado, la gelsemina afecta a la vía analgésica del receptor de glicina/alopregnanolona que se encuentra en el sistema nervioso central, influyendo, por lo tanto, en la síntesis de esta molécula en las células, que actúa principalmente mediante los receptores de tipo GABA (Venard *et al.*, 2008). Estos neurotransmisores GABA_A, son los neurotransmisores inhibitorios más importantes en el sistema nervioso central (SNC). Se encuentran dos tipos distintos de estos, los ionotrópicos y los metabotrópicos. Los receptores ionotrópicos GABA_A son los encargados de producir una rápida inhibición a través de canales de cloruro activados por ligando, siendo estos de acción rápida. Sin embargo, los receptores metabotrópicos GABA_B producen una respuesta inhibitoria lenta y prolongada, además estas responden mediante la vía de las proteínas G, acopladas a otros canales como los de calcio o potasio (Agusti *et al.*, 2016).

Los receptores GABA_A son hetero-oligómeros y estos presentan cinco subunidades α , β , γ (alternativamente δ o ϵ) las cuales atraviesan la membrana neuronal (Agusti *et al.*, 2016). Se trata de receptores ionotrópicos que consisten en distintas subunidades (Zhang y Wang, 2015). Este tipo de receptores presentan más de 10 sitios de unión moduladora para una gran variedad de compuestos, donde se incluyen, los anticonvulsivos, antiepilépticos, sedativos, hipnóticos e incluso los ansiolíticos. Pero obviamente también poseen sitios de unión específicos para moduladores alostéricos específicos, siendo estos, las benzodiazepinas, los neuroesteroides y los anestésicos (Agusti *et al.*, 2016).

8.2 Receptores de glicina

De igual manera se ha comentado previamente que la gelsemina afecta a la vía analgésica del organismo debido a que interactúa con el receptor de glicina celular (Venard *et al.*, 2008). Con lo que respecta a estos receptores, se trata de proteínas pentaméricas que pertenecen a Cysteine-loop. Son de la familia de los canales iónicos que se activan por ligando, estos son de gran importancia en la membrana postsináptica, por ello son altamente numerosos en este tipo de membranas (Zhang y Wang, 2015). Estos canales, además, se componen de subunidades α y β con una estequiometría de 3:2, y se encuentran agrupadas por gepirina, que se trata de una proteína de 98kDa. Las subunidades α que posee este tipo de receptor son $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\alpha 4$. Los receptores de glicina $\alpha 1$ son muy abundantes en la médula espinal, en la cual se encuentran muy diseminados, estos intervienen en funciones motoras, mientras que los receptores de glicina $\alpha 2$ se encuentran a muy bajo nivel en individuos adultos. Los receptores de glicina $\alpha 4$ no se expresan en humanos puesto que el gen en el que se encuentran posee un codón de stop prematuro. Se han encontrado distintas evidencias que afirman que el receptor de glicina $\alpha 3$ es una posible diana terapéutica para el manejo del dolor (Zhang y Wang, 2015).

En organismos Knock out del receptor de glicina $\alpha 3$ se puede observar un menor dolor debido a una inflamación provocada por la prostaglandina-E2 (PGE2). Esto sería un ejemplo de que cuando se eliminan los receptores $\alpha 3$ se evitan los efectos antinociceptivos de los inhibidores de los transportadores de glicina, donde se bloquea la recaptación de glicina (Zhang y Wang, 2015).

Para caracterizar los receptores de glicina y que función poseen para que se dé la producción de alopregnanolona, se han realizado estudios con estricnina, puesto que se trata de un alcaloide conocido debido a que es un antagonista selectivo de Gly-R en la formación de $3\alpha,5\alpha$ -THP en la médula espinal de rata. Se realizaron estudios con estricnina y gelsemina ya que son alcaloides que poseen los mismos cinco grupos funcionales (Venard *et al.*, 2008).

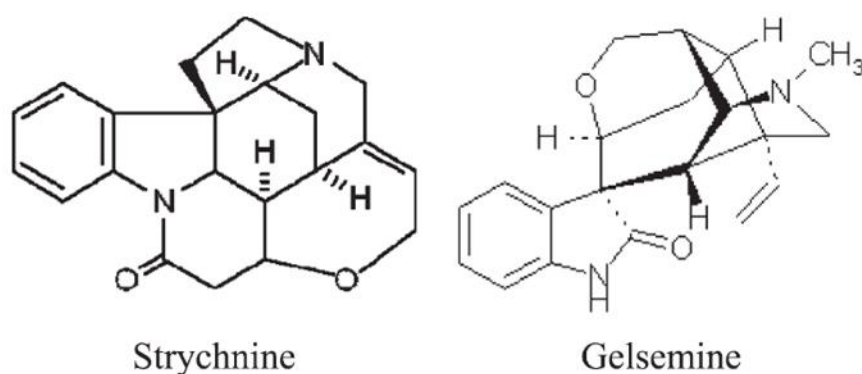


Figura 7: Alcaloides, estricnina y gelsemina, comparación. (Venard *et al.*, 2008).

La gelsemina procede de diferentes especies aun que en la especie en la que más abunda es *Gelsemium sempervirens* mientras que la estricnina la produce la especie *Strychnos nux vómica* (Loganiaceae), este alcaloide se encuentra en gran cantidad en las semillas de la propia planta, cuando se está bajo el efecto de este hay una reducción de los potenciales inhibidores de las neuronas motoras casados por la estimulación cerebelosa (Debnath *et al.*, 2018).

8.2.1 La glicina

La glicina es un componente importante para la inhibición de la neurotransmisión en el sistema nervioso, en especial, en la médula espinal. Se trata de un componente fundamental en los procesos sensoriales y motores. Por lo tanto, la glicina y sus correspondientes receptores son determinantes para la plasticidad neuronal asociadas con los estados patológicos como pueden ser los dolores crónicos. En la médula espinal de rata se encuentra una producción activa de diversos neuroesteroides, donde se incluye $3\alpha,5\alpha$ -THP, que ha demostrado que modula el receptor de glicina, Gly-R. Además, la alopregnanolona mejora significativamente las corrientes mediadas por Gly-R (Venard *et al.*, 2008).

La glicina actúa a través de Gly-R, estimulando la producción de $3\alpha,5\alpha$ -THP en la medula espinal de rata. Si se aplican concentraciones reguladas de glicina generalmente se ven envueltas neurotransmisiones glicinérgicas y esto genera un incremento dosis dependiente de la biosíntesis de la alopregnanolona en la médula espinal de rata. Se conoce que la gelsemina es un análogo de la estricnina siendo de esta manera un regulador positivo de la formación de la alopregnanolona en la médula espinal. Por otro lado, también se sabe que la síntesis de este neuroesteroide está totalmente anabolizada por la estricnina, ya que es antagonista selectivo de los receptores Gly-R, esto demuestra pues que la glicina actúa a través de estos receptores sensibles a estricnina (como son los Gly-R), para de esta manera estimular a producción de la alopregnanolona. La estricnina es de gran utilidad ya que es capaz de diferenciar entre los sitios de unión de Gly-R de los receptores de NMDA (N-metil-D-aspartato). Así pues, se puede afirmar que la regulación de la producción de $3\alpha,5\alpha$ -THP en la médula espinal se da fundamentalmente por un proceso que depende de los canales Gly-R (Venard *et al.*, 2008).

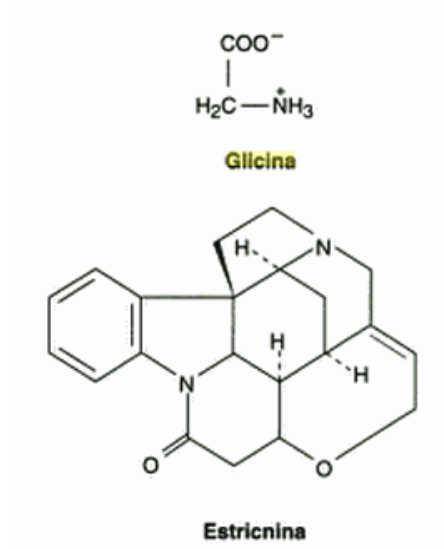


Figura 8: Comparación entre la estructura de la glicina y la estricina (Devlin, 2015).

9. Proceso y modo de acción de la gelsemina en el organismo

Se sabe que las sinapsis glicinérgicas son las encargadas de mediar la neurotransmisión inhibitoria rápida, principalmente en la médula espinal, el tallo cerebral, el cerebro caudal y la retina. Sin embargo, ésta además controla una gran variedad de funciones motoras y sensoriales del procesamiento visual, auditivo y del dolor (Zhang y Wang, 2015).

Cuando la glicina y la gelsemina se une a los receptores correspondientes genera que los canales aniónicos se abran completamente, lo que a su vez provoca una elevada afluencia de iones Cl⁻ que genera que la hiperpolarización de la célula postsináptica, generando una inhibición de la activación neuronal del cerebro y control motor, además de las funciones sensoriales, disminuyendo de tal manera la modulación inhibitoria del dolor. También podemos encontrar este tipo de receptores en la corteza cerebral que controla la cognición, el sueño y los trastornos emocionales, como bien pueden ser la ansiedad, la depresión o la esquizofrenia (Zhang y Wang, 2015).

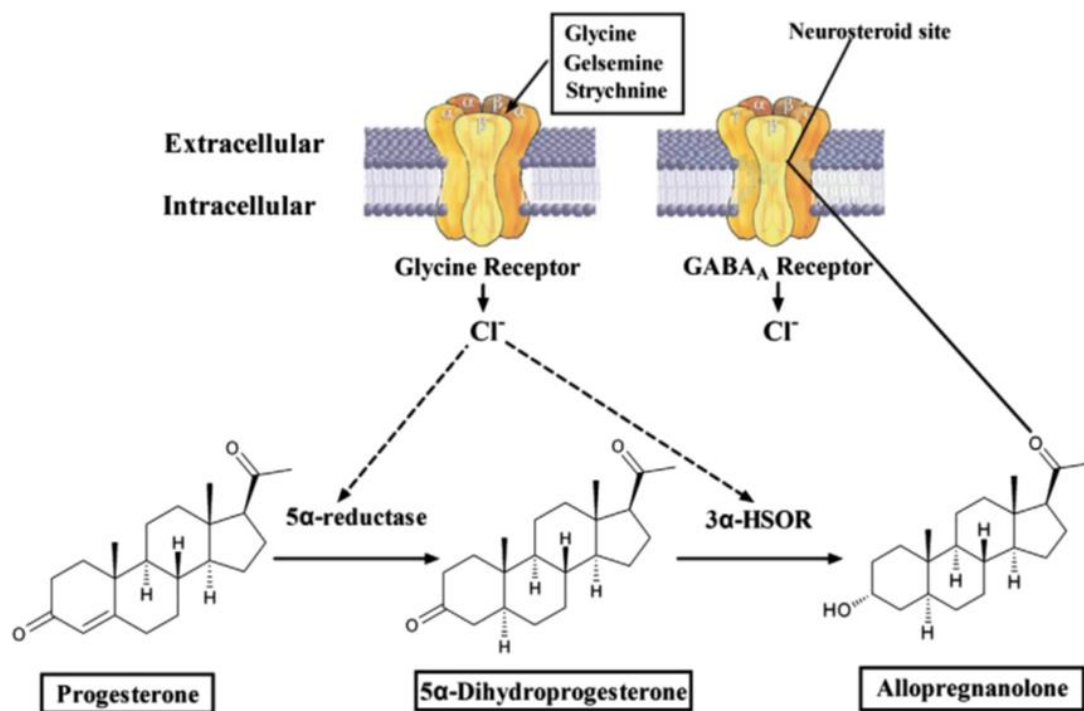


Figura 9: Vía analgésica del receptor de glicina/alopregnanolona en el sistema nervioso central (Zhang y Wang, 2015).

Además, se conoce que la activación del receptor de glicina genera una estimulación de la biosíntesis de la alopregnanolona en la médula espinal y en el sistema límbico, debido a la activación de la enzima limitante de la $\alpha 3$ hidroxiesteroide oxidorreductasa (3 α -HSOR). Esto lo que provoca es convertir a 5 α -dihidroprogesterona (5 α -DHP) a la alopregnanolona (Zhang y Wang, 2015). Por lo tanto, encontramos una regulación positiva ejercida por la glicina y la gelsemina sobre la síntesis de este neuroesteroide (Venard *et al.*, 2008).

Se han realizado estudios en los cuales se observa el papel fundamental de la gelsemina en las células, observando que este alcaloide en particular genera, en función de la dosis que se proporcione, la secreción de alopregnanolona en médula espinal de rata a través de la activación de receptores de glicina sensibles a estriquina o Gly-R. Por lo tanto, se encuentran evidencias de que existen efectos celulares de las preparaciones de *Gelsemium sempervirens* en el sistema límbico y la médula espinal. También se ha identificado farmacológicamente que mecanismos se ven envueltos en la mediación de *Gelsemium sempervirens* y la acción de la gelsemina en el hipocampo y la amígdala, además de la médula espinal (Venard *et al.*, 2011).

Como dato fundamental se ha observado que la gelsemina estimula la conversión de la progesterona en la alopregnanolona en el hipocampo y en la amígdala, es decir, en el sistema límbico además de en las redes neuronales de la médula espinal ya que estimulan la actividad de 3 α -HSOR (Venard *et al.*, 2011). La presencia y la actividad de 3 α -hidroxiesteroide deshidrogenasa o 3 α -HSOR muestra que se trata de una enzima clave para la generación de la

3 α ,5 α -THP. Es decir, este alcaloide es capaz de estimular de forma dependiente de la dosis que se le suministre la producción del neuroesteroide, 3 α , 5 α -THP, en estudios realizados con médula espinal de rata (Venard *et al.*, 2011).

Se han realizado diferentes estudios en los cuales se ha observado que la capacidad de formación de la alopregnanolona se ve afectada en mayor medida con la adición de gelsemina que con la de glicina, siendo ambos activadores del mecanismo de conversión de la progesterona en el neuroesteroide. Sin embargo, la cinética y la eficacia de ambas no son iguales, llegando a la conclusión de que la gelsemina parece ser más potente que la glicina en la conversión de progesterona en 3 α , 5 α THP (Venard *et al.*, 2008) (Figura 10).

Se ha observado que la glicina y la gelsemina, estimulan la producción de alopregnanolona en el sistema nervioso mediante la activación de los receptores Gly-R. Si ambas, se combinan se induce un efecto estimulante aditivo sobre la biosíntesis de alopregnanolona, siendo esta mayor que el efectos de la glicina y la gelsemina por separado. (Figura 10)

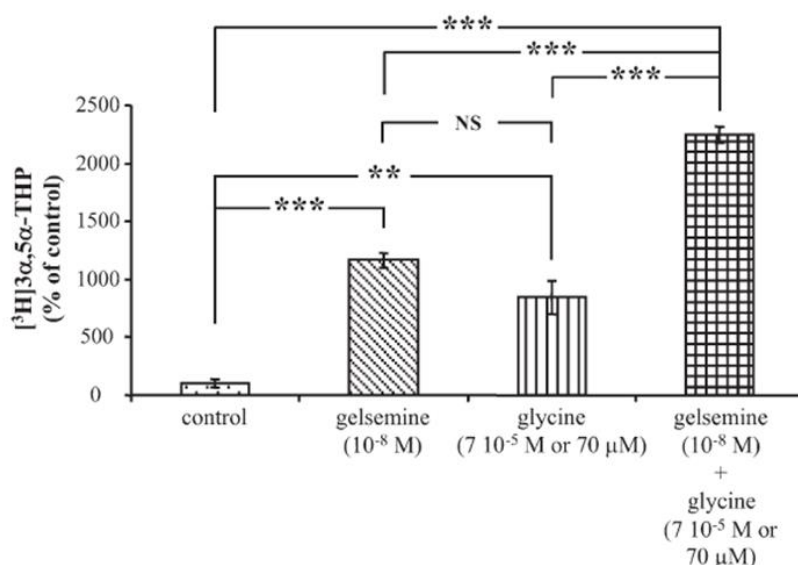


Figura 10: Comparación formación de alopregnanolona en función de la adición de gelsemina y/o glicina (Venard *et al.*, 2008).

Además, se ha demostrado que la conversión endógena de la progesterona a alopregnanolona en el sistema límbico es crucial para la expresión del efecto ansiolítico de la progesterona. Por otro lado, ha quedado demostrado que este neuroesteroide, que se ha sintetizado endógenamente en la médula espinal ejerce una acción analgésica clave en animales que padecen un dolor neuropático inducido por lesión del nervio ciático.

Por tanto, el efecto estimulante generado por *Gelsemium sempervirens* y las preparaciones de la gelsemina sobre la producción de la alopregnanolona en el hipocampo y la amígdala o en la médula espinal reflejan mecanismos celulares que se activan debido a la proporcionan de los

preparados de gelsemina y de esta manera producen efectos ansiolíticos o analgésicos. Además, en el sistema límbico y en la médula espinal, se encuentran dos estructuras esenciales que modulan la ansiedad y la sensación de dolor respectivamente, y en estas estructuras se encuentran una gran cantidad de poblaciones celulares que expresan Gly-R (Venard *et al.*, 2011).

Ha quedado demostrado en diferentes estudios que la estricnina, siendo esta un agonista selectivo de Gly-R, consigue bloquear el efecto estimulador de la gelsemina y de los extractos de *Gelsemium sempervirens*, en la producción de la alopregnanolona en el hipocampo y la amígdala además de en la médula espinal. Por lo tanto, se concretó que tanto la gelsemina como los extractos *Gelsemium sempervirens* cuando actúan a través de los receptores Gly-R que se encuentran en las células del hipocampo, la amígdala y la médula espinal, son capaces de estimular la actividad enzimática de 3 α -HSOR que a su vez incrementa la producción de 3 α ,5 α -THP en el sistema límbico y en el circuito espinal (Venard *et al.*, 2011). Sin embargo, la estricnina no modifica por ella misma la producción del neuroesteroide en la médula espinal, sino todo lo contrario, genera un efecto antagonista que bloquea la acción estimuladora que induce la glicina en la célula para que se dé la formación de la alopregnanolona (Venard *et al.*, 2008).

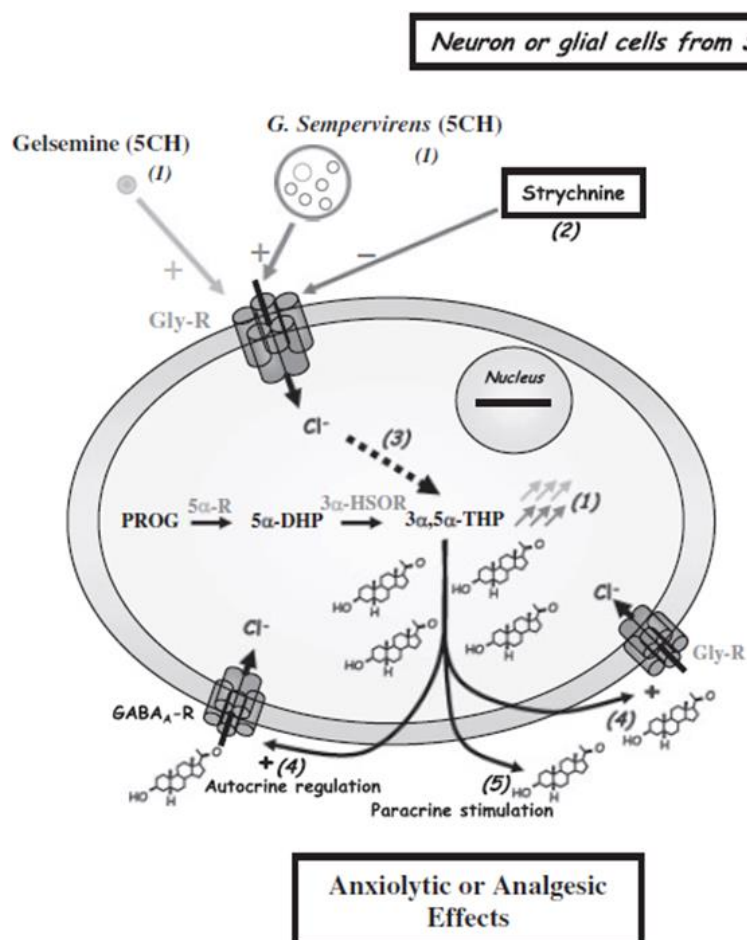


Figura 11: representación de la regulación de la formación de la alopregnanolona mediante el empleo de Gelsemina y *G. sempervirens*. (Venard *et al.*, 2008)

10. Síntesis química de la gelsemina

A diferencia de otras moléculas biológicamente activas en las que su escasa disponibilidad debido a su difícil extracción del organismo productor bien sea porque dichas moléculas se encuentren en pequeñas dosis o bien sea porque dicho organismo esté protegido o ambos casos a la vez, la gelsemina se puede obtener de forma abundante a partir de los extractos de la planta. Además, hasta recientemente se creía que la gelsemina no poseía ningún interés farmacológico, cosa que como se ha visto a lo largo del trabajo ha cambiado en la actualidad. Estas 2 características hacen que la síntesis química de esta molécula de estructura tan complicada no haya sido abordada por grandes compañías farmacéuticas, como sí lo ha sido otras que resultaron ser farmacológicamente activas (Lin y Danishefsky, 2003).

Sin embargo, existen diversas síntesis químicas en el laboratorio llevadas a cabo por diferentes grupos de investigación, que precisamente han visto en esta estructura tan complicada un reto sintético, representando su síntesis todo un desafío. De ahí que hasta la fecha se hayan descrito 9 síntesis totales (Figura X), siendo tan sólo 3 de ellas asimétricas. Además, también se han descrito otras tantas semisíntesis o síntesis parciales (Chen *et al.*, 2015).

En todas ellas el reto más complicado estriba en la construcción de cuatro ciclos fusionados los cuales a su vez forman un espirociclo con una estructura oxoindólica. Como se puede ver en la Figura 12, dicha complejidad implica en la mayoría de los casos la realización de múltiples pasos de reacción (> 20 pasos) y rendimientos extremadamente bajos.

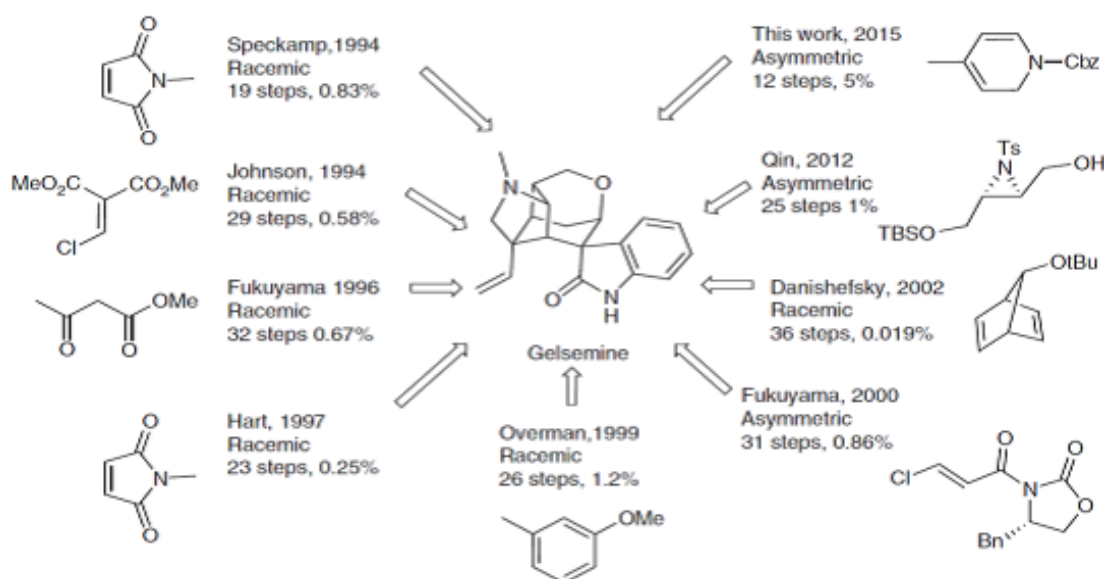


Figura 12. (Chen *et al.*, 2015).

Aunque la actividad farmacológica de la gelsemina se ha llevado a cabo con los extractos de la planta conteniendo el alcaloide natural (+)-gelsemina, como se puede ver en la figura 12, tan sólo 3 grupos de investigación han sido capaces de llevar a cabo la síntesis total de dicho enantiómero. El hecho de sintetizar el enantiómero natural de la gelsemina de forma asimétrica conlleva, aún más si cabe, una mayor dificultad al proceso.

En la síntesis total realizada en el año 2000 por Fukuyama se partía de un auxiliar quiral (oxazolidinona quiral de Evans), a partir del cual se deriva la estereoquímica del proceso (Yokoshima *et al.*, 2000). En la llevada a cabo por Qin en 2012, se partía de un producto de partida con una estereoquímica fijada a partir de la cual se establece la configuración final de la gelsemina (Zhou *et al.*, 2012).

Finalmente, cabe destacar la síntesis asimétrica de la (+)-gelsemina llevada a cabo recientemente por Qiu, en la cual por primera vez se estableció la configuración de la molécula utilizando la catálisis asimétrica, lo que la hace especialmente atractiva. Además, resaltar que el catalizador utilizado es un organocatalizador, es decir una especie orgánica utilizada en cantidades subestequiométrica que, en ausencia de metales, es capaz de establecer la estereoquímica de un precursor que se reflejará en la molécula final (Fig 13) (Chen *et al.*, 20015). Como ejemplo de la complejidad de la síntesis total de la (+)-gelsemina, se mostrará esta última ruta sintética. En ella se obtuvo la molécula en una secuencia de 12 pasos (la más corta de las publicadas hasta la fecha) y con un rendimiento total del 5% (el más alto obtenido).

El primer paso de la síntesis total, en el cual se establece la estereoquímica del producto final se basa en una reacción Diels-Alder organocatalizada por una amina secundaria cíclica quiral que permite llevar a cabo la reacción de forma enantioselectiva entre el 3-formilpropenoato de metilo y una dihidropiridina, obteniéndose tras la reducción del aldehído el correspondiente biciclo nitrogenado A. Posteriormente una reacción de lactonización y reducción del éster da lugar al triciclo conteniendo un hidroxitetrahydrofurano B. Tras una serie de transformaciones se modificó la estructura de dicho triciclo hasta obtener el compuesto C. Posteriormente se redujo la cetona presente y se llevó a cabo la mesilación de los grupos presentes que permitió la formación de un alqueno tras una reacción de eliminación. Así se obtuvo el compuesto D tras la reducción del grupo Cbz y transformación del grupo MeO en OH por tratamiento en medio ácido. Otros 2 pasos cruciales para la formación de la (+)-gelsemina es el que implica la introducción del oxoindol. Para este fin se llevó a cabo una reacción de sustitución nucleófila obteniéndose el compuesto E. Como último paso delicado en la ruta sintética se abordó la espirociclación para obtener el precursor F. Tras muchos intentos para llevar a cabo dicha reacción los autores concluyeron que los mejores resultados (siendo estos moderados) se obtuvieron al utilizar las condiciones mostradas, las cuales implican el uso de un compuesto de

aluminio en cantidades estequiométricas en presencia de LDA como base necesaria para generar el enolato del oxindol. Finalmente, la desprotección de la parte oxoindólica condujo a la formación de la (+)-gelsemina.

Es importante remarcar que el hecho de que esta ruta implique la utilización de un catalizador quiral abre la puerta a la síntesis del enantiómero (-)-gelsemina, ya que la utilización del catalizador con configuración absoluta contraria conlleva normalmente la formación del enantiómero contrario del producto deseado. Una vez obtenida dicha forma se podría hacer un estudio comparativo de las propiedades biológicas y farmacológicas de dicho enantiómero con el obtenido de forma natural.

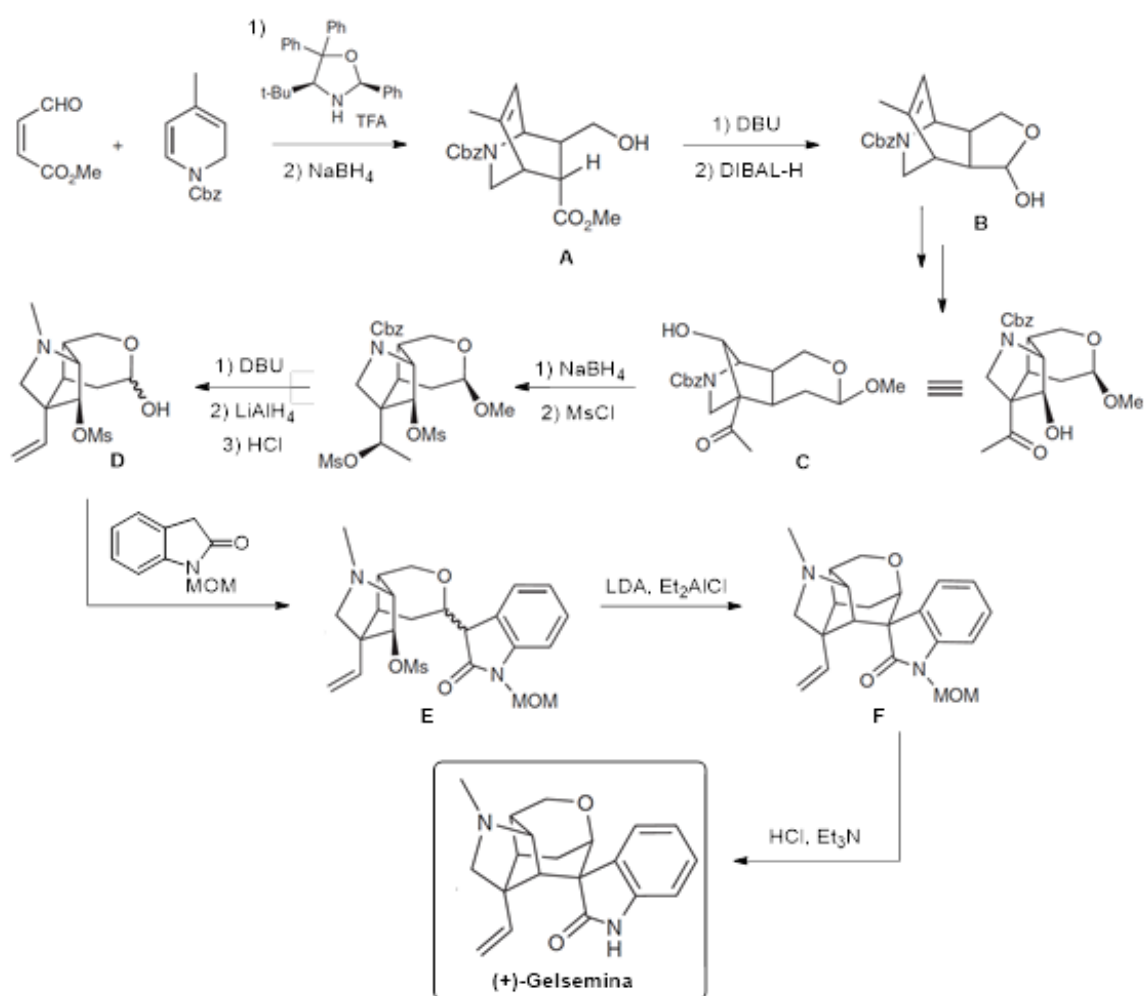


Figura 13. (Chen *et al.*, 2015).

El 20 de septiembre de 1879, el British Medical Journal publicó una carta llamada “Gelsemium como veneno” escrita por el mismísimo Arthur Conan Doyle, en la cual explicaba que empleando el uso de la tintura de *Gelsemium* se podía tratar en cierto modo un caso de neuralgia o dolor neuropático.

Doyle decidió experimentar sobre sí mismo y ver cuáles eran los síntomas que presentaba un paciente con sobredosis de este alcaloide. Por lo tanto, Doyle preparó un experimento donde se suministraba a sí mismo y anotaba la dosis y los efectos fisiológicos que le causaban, además prescindió del tabaco para que no influyera la nicotina.

A dosis bajas entre 40-60 minutos no observó ningún efecto, sin embargo, a los 90 minutos si experimento lo que el definió como “vértigo”, que disminuía con el tiempo, sin embargo, tras varias horas comenzaba a tener problemas de visión. Llegó a concluir que un adulto puede tomar el compuesto, sin embargo, le generaría una parálisis leve. Si las dosis fueran más elevadas los efectos serian negativos generando efectos secundarios no deseados (Doyle, 1879).

11. Conclusión

Tras el descubrimiento de la gelsemina y la observación de los usos que ha tenido ésta en medicinas tradicionales de distintas culturas se está investigando el modo de acción que posee esta en el organismo, puesto que afecta a receptores que se ven involucrados en diferentes enfermedades como la depresión y el Alzheimer. Esta investigación también se ha impulsado ya que se ha visto que la gelsemina puede poseer propiedades antitumorales, antiinflamatorias, e incluso actividad ansiolítica.

Su actividad en el organismo se da principalmente interactuando con el receptor de glicina (GlyR), desembocando en la producción alopregananolona desde progesterona que posee un efecto ansiolítico, sedante y anticonvulsivo.

Gracias a este tipo de descubrimientos se están dedicando muchas investigaciones para ver cada detalle de cómo actúa este alcaloide en el organismo y de esta manera desarrollar fármacos eficaces contra enfermedades como la depresión.

Conclusions

The discovery of the gelsemine and the observation that *Gelsemium* have been traditionally in different cultures like a medicine have prompted scientist to investigate the mode of action that Gelsemium has in the organism. Gelsemine affects receptors who are involved in different diseases such as depression and Alzheimer's. In addition it has anti-tumor, anti-inflammatory, and even anxiolytic activity.

Its activity in the organism occurs mainly interacting with the glycine receptor (GlyR), leading to the production of progesterone alopregananolone that has an anxiolytic, sedative and anticonvulsant effect.

Despite the different findings obtained so far, a lot of research is being carried out in order to see how this alkaloid works in the body to develop effective drugs against diseases such as depression.

Bibliografía

Agusti A, Llansola M, Hernández V, Cabrera A, Montoliu C, Felipo V. (2016) Modulation of GABAA receptors by neurosteroids. A new concept to improve cognitive and motor alterations in hepatic encephalopathy. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* **160**:88-93.

Bellavite P, Bonafini C, Marzotto M. (2018) Experimental neuropharmacology of Gelsemium sempervirens: Recent advances and debated issues. *J Ayurveda Integr Med* **9**:69-74.

Chen WL, Yang Y, Wu SS. (2011) Determination the content of koumine, gelsemine and humantenmine in Fujian *Gelsemium elegant*. *J Fujian Univ TCM* **21**:48–50.

Chen X, Duan S, Tao C, Zhai H, Qiu FG. (2015) Total synthesis of (+)- gelsemina via an organocatalytic Diels-Alder approach. *Nature Communications* **6**:7204.

Contreras A, Fabres L. (2013) Epilepsia y Mujer. *Rev Med Clin Condes* **24**:928-937.

Debnath B, Singh WS, Das M, Goswami S, Singh MK, Maiti D, Manna K. (2018) Role of plant alkaloids on human health: A review of biological activities. *Materials Today Chemistry* **9**:56-72.

Devlin TM. (2015) *Bioquímica: Libro de Texto con Aplicaciones Clínicas*. Editorial Reverte. 4ª Edición. 1248 pp

Doyle CA. (1879) Gelsemium as a Poison. (Letter) *Brittish Medical Journal*, Sept., 9.

Fukuyama T, Liu G. (1996) *Stereocontrolled Total Synthesis of (±)-Gelsemine*. *Journal of the American Chemical Society* **118**:7426-7427.

Gago N, Alcalá K, Pernía M, Ezzi G, Akwa Y, Schumacher M, Cardillo E, Guerrero H, Marciano D. (2016) Rol de la 3 α , 5 α -tetrahidroprogesterona (alopregnanolona) en el control de la neurogénesis durante el desarrollo y en el cerebro adulto. *Tribuna del Investigador* **17**:1.

Jin GL, Su YP, Liu M, Xu Y, Yang J, Liao KJ, *et al.* (2014) Medicinal plants of the genus *Gelsemium* (*Gelsemiaceae*, *Gentianales*)—A review of their phytochemistry, pharmacology, toxicology and traditional use. *Journal of Ethnopharmacology* **152**:33-52.

Lin H, Danishefsky SJ. (2003) Gelsemine: a thought-provoking target for total synthesis. *Angewandte Chemie* **42**:36-51.

Liu M, Huang HH, Yang J, Su YP, Lin HW, Lin LQ, Liao WJ, Yu CX. (2013) The active alkaloids of *Gelsemium elegans Benth.* Are potent anxiolytics. *Psychopharmacology* **225**:839-851.

Meyer L, Boujedaini N, Patte-Mensah C, Mensah-Nyagan AG. (2013). Pharmacological effect of gelsemine on anxiety-like behavior in rat. *Behavioural Brain Research* **253**:90-94.

Palit P, Mukherjee D, Mandal SC. (2015) Reconstituted mother tinctures of *Gelsemium sempervirens* L. improve memory and cognitive impairment in mice scopolamine-induced dementia model. *Journal of Ethnopharmacology* **159**:274-284.

Struwe L, Albert VA, Bremer B. (1994) Cladistics and family level classification of the Gentianales. *Cladistics* **10**:175-206.

Venard C *et al.* (2008) Regulation of neurosteroid allopregnanolone biosynthesis in the rat spinal cord by glycine and the alkaloidal analogs strychnine and gelsemine. *Neurosciences* **153**:154-161.

Venard C, Boujedaini N, Mensah-Nyagan AG, Patte-Mensah C. (2011) Comparative Analysis of Gelsemine and *Gelsemium sempervirens* Activity on Neurosteroid Allopregnanolone Formation in the Spinal Cord and Limbic System. *Evidence Based Complementary Alternative Medicine* **2011**:407617.

Xiang H, Zhou YJ, Huang PL, Yu CN, Liu J, Liu LY, He P. (2016) Lethal poisoning with *Gelsemium elegans* in Guizhou, China. *Public Health* **136**:185-7.

Xu Y *et al.* (2012) Effects of koumine, an alkaloid of *Gelsemium elegans Benth.*, on inflammatory and neuropathic pain models and possible mechanism with allopregnanolone. *Pharmacol Biochem Behav* **101**:504–514.

Yokoshima S, Tokuyama H, Fukuyama T. (2000) Enantioselective Total Synthesis of (+)-Gelsemine: Determination of Its Absolute Configuration This work was supported in part by the Ministry of Education, Sports, and Culture, Japan. S.Y. thanks the JSPS for a predoctoral fellowship. *Angewandte Chemie* **39**:4073-4075.

Zhang JY, Wang YX. (2015) Gelsemium analgesia and the spinal glycine receptor/allopregnanolone pathway. *Fitoterapia* **100**:35-43.

Zhou X, Xiao T, Iwama Y, Qin Y. (2012) Biomimetic Total Synthesis of (+)-Gelsemine. *Natural Products* **51**:4775-5012.